

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ И ИНФАРКТЕ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Попова М.А., Терентьева Н.Н., Долгополова Д.А., Маренина Т.В.

Сургутский государственный университет, г. Сургут

### РЕЗЮМЕ

Цель исследования – определить состояния эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

**Материал и методы.** В одномоментное исследование вошли 122 пациента с ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, из которых 68 человек имели стабильную стенокардию без острых коронарных событий в анамнезе и 54 больных перенесли инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). Группы сравнения составили 53 больных стабильной стенокардией и 51 пациент, перенесший ИМпST, без сопутствующей ХОБЛ. Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст до 60 лет, верифицированные формы ИБС (стабильная стенокардия, ИМпST), а также документированная ХОБЛ вне обострения с объемом форсированного выдоха за 1 секунду более 30% в группах с сочетанием ИБС и ХОБЛ. Артериальная эндотелиальная функция была протестирована с помощью ультразвукографии высокого разрешения: диаметр плечевой артерии измеряли в состоянии покоя, после компрессии (эндотелийзависимая дилатация) и после приема нитроглицерина для сублингвального применения (эндотелийнезависимая дилатация).

**Результаты.** Установлено, что эндотелиальная дисфункция у больных острыми и хроническим формами ИБС в сочетании с ХОБЛ более выражена, чем при изолированной ИБС.

**Заключение.** Выраженная депрессия функционального сосудистого резерва у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, должна учитываться при проведении индивидуализированной терапии пациентов с обозначенной синтропией заболеваний.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелиальная дисфункция.

### Введение

Исследования последних лет показали, что эндотелиальная дисфункция является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность. Эндотелий участвует в регуляции сосудистого тонуса, воспалительных реакциях, аутоиммунных процессах, формировании тромбоза [1–5].

Не меньшее значение дисфункция эндотелия сосудов имеет в механизмах развития и прогрессирования

хронических обструктивных заболеваний легких. В частности, в рамках концепции различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы в последние годы активно обсуждается роль хронической гипоксии в повреждении сосудистого эндотелия и изменении продукции эндогенных релаксирующих факторов – простаглицлина, простагландина E<sub>2</sub> и оксида азота [7–11]. Несмотря на большое количество публикаций в настоящее время остаются недостаточно изученными особенности эндотелийзависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД) при сочетании ИБС и ХОБЛ. С практической точки зрения важное значение имеет оценка состояния вазорегулирующей функции эндотелия у больных с сочетанием острых и хронических клинических форм

✉ Терентьева Надежда Николаевна, тел. 8 (3462) 52-73-72; e-mail: nadyater@mail.ru

ИБС с ХОБЛ для определения тактики и контроля эффективности лечения данных категорий пациентов [12, 13].

Цель исследования — сравнительная оценка состояния эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации при сочетании острых и хронических форм ИБС с ХОБЛ.

## Материал и методы

В одномоментное исследование, протокол которого был одобрен локальной этической комиссией БУ ВО «Сургутский государственный университет», выполненное на базе Сургутской окружной клинической больницы, вошли 122 пациента с ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, из которых 68 человек имели стабильную стенокардию без острых коронарных событий в анамнезе (1-я группа) и 54 больных перенесли инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ; 2-я группа). Группы сравнения составили 53 больных стабильной стенокардией (3-я группа) и 51 пациент, перенесший ИМпСТ (4-я группа), без сопутствующей ХОБЛ. Ишемическую болезнь сердца и ее клиническую форму идентифицировали в соответствии с положениями Национального руководства по кардиологии [14], ХОБЛ — Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ [15].

Критериями включения в исследование являлись: мужской пол, возраст до 60 лет, верифицированные формы ИБС (стабильная стенокардия, ИМпСТ), а также документированная ХОБЛ вне обострения с ограничением скорости воздушного потока тяжелой степени и средней тяжести («постбронходилатационное» значение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ )  $\geq 30$  и  $< 80\%$  от должного) в группах с сочетанием ИБС и ХОБЛ (интегральная оценка симптомов и спирометрических показателей позволила отнести пациентов к группам риска А и С). Критерии исключения: прием пролонгированных нитратов, сахарный диабет 2-го типа, почечная, печеночная недостаточность, онкологические, гематологические, ревматические заболевания, неконтролируемая артериальная гипертензия.

Наряду с рутинными методами исследования, принятыми в специализированных кардиологической и пульмонологической клиниках, на ультразвуковых аппаратах Acuson Sequoia S512 (Германия) и Aloka 5000 (Япония) проводилось изучение сосудодвигательной функции эндотелия плечевой артерии по методике, описанной D.S. Celermajer и соавт. [16]. В день исследования вазореактивности пациентам исключали курение, прием тонирующих напитков и лекарственных препаратов. Прием лекарственных препаратов

разрешали сразу после исследования, которое проводили в утренние часы. Объем лекарственной терапии у больных стабильной стенокардией и ИМпСТ был сопоставим (антиагреганты,  $\beta_1$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины), поскольку у больных ИМпСТ исследование проводили на 14–15-е сут пребывания в стационаре. У больных сопутствующей ХОБЛ в плановой терапии использовали преимущественно бронхолитики из группы М-холиноблокаторов и комбинированные препараты (короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты с М-холиноблокаторами) по требованию.

Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении линейным датчиком 7,5 МГц на 2 см проксимальнее локтевого сгиба. Диаметр плечевой артерии *D<sub>a. brachialis</sub>* (см) определяли линейным методом с использованием двух точек, устанавливаемых курсором по внутренней границе интимы передней и задней стенки в дуплексном режиме ультразвукового сканирования. Изображение сосуда синхронизировалось с электрокардиограммой, и величина диаметра плечевой артерии являлась средней по трем сердечным циклам. Измерения проводили в покое (после 15-минутного пребывания пациента в горизонтальном положении), во время реактивной гиперемии (эндотелийзависимый ответ) и после сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина (эндотелийнезависимый ответ). Потокзависимую дилатацию оценивали через 30, 60, 90 и 120 с после быстрой декомпрессии (в манжете, расположенной дистальнее изучаемого участка, в течение 5 мин создавали давление на 50 мм рт. ст. выше систолического) и считали нормальной при изменении ( $\Delta$ , %) диаметра плечевой артерии более чем на 10% от исходного значения.

Анализировали доплеровские показатели кровотока в плечевой артерии: линейную  $V$  (см/с) и объемную  $V_{vol}$  (мл/мин) скорости кровотока до выполнения пробы, а также в первые секунды после снятия манжеты, когда происходит максимальный сдвиг напряжения на эндотелии. При исследовании в спектральном доплеровском режиме оценивали основные количественные параметры кровотока: пиковую систолическую  $V_{ps}$  (см/с) и конечную диастолическую  $V_{ed}$  (см/с) скорость кровотока, индекс периферического сопротивления ( $RI = [V_{ps} - V_{ed}] / V_{ps}$ ), пульсативный индекс ( $PI = [V_{ps} - V_{ed}] / TAMX$ ; где TAMX — усредненная по времени максимальная скорость кровотока), систоло-диастолическое соотношение  $S/D$ ; объемную скорость кровотока  $V_{vol}$  [16]. Изменение изучаемых показателей выражали в процентах относительно исходного уровня ( $\Delta$ , %).

Способность к вазодилатации также оценивали по показателю чувствительности плечевой артерии

к напряжению сдвига на эндотелии. Напряжение сдвига на эндотелии вычисляли по формуле  $\tau = 4\eta V / D$ ; где  $\eta$  – вязкость крови (в среднем 0,05 П),  $V$  – скорость кровотока и  $D$  – диаметр плечевой артерии в первые секунды гиперемии. Был проведен расчет исходного напряжения сдвига на эндотелии  $\tau_0$ , напряжения сдвига при гиперемии  $\tau_1$ , а также чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига  $K$ :  $K = (\Delta D / D_0) / (\Delta \tau / \tau_0)$ , где  $D_0$  – исходный диаметр плечевой артерии;  $\Delta \tau$  – изменение напряжения сдвига;  $\Delta D$  – соответствующее ему изменение диаметра плечевой артерии. Величина  $K$  оценивалась в диапазоне от 0 до 1. Чем ближе к 1 значение  $K$ , тем лучше регуляция тонуса артерии в зависимости от изменения стимула. При  $K = 0$  при любых изменениях  $\tau$  диаметр артерии будет неизменным, что означает полную утрату регуляции  $D$  по  $\tau$ ; при  $K = 1$  должна наблюдаться идеальная регуляция  $D$  по  $\tau$  [17].

После 15-минутного восстановительного периода выполняли пробу с нитроглицерином (измерения диаметра плечевой артерии и скорости кровотока проводили через 1, 2, 3, 4 и 5 мин после приема препарата), которую оценивали аналогичным образом.

Систематизация материала и статистические расчеты выполнены с применением пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.). Статистический анализ результатов предварялся проверкой непрерывных переменных на нормальность распределения с помощью графического представления выборок на фоне кривой Гаусса, а также критерия Шапиро–Уилка. Количественные непрерывные данные представлены в виде  $M \pm SD$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение), качественные бинарные – в виде  $n$ , % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе).

Проверку гипотезы о равенстве дисперсий осуществляли с помощью теста Левена. В связи с тем, что в большинстве случаев гипотеза о равенстве дисперсий была отвергнута ( $p < 0,05$ ) статистическую значимость различий между независимыми количественными переменными оценивали с помощью непараметрического дисперсионного анализа – метода Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis ANOVA). При вторичном (post hoc) анализе проводили парные сравнения групп с использованием  $U$ -критерия Манна–Уитни и поправки Бонферрони при оценке значения  $p$  (вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия средних значений в группах). С учетом запланированного числа парных сравнений ( $n = 3$ ) допустимая вероятность ошибки первого рода составила 1,7% ( $p < 0,017$ ).

Сравнение частот бинарного признака в двух несвязанных группах проводили с помощью крите-

рия  $\chi^2$ . Поправка Йетса применялась, если абсолютные частоты в клетках таблицы частот были меньше 10.

## Результаты и обсуждение

Как известно, нормальной реакцией плечевой артерии на увеличение скорости кровотока считается ее расширение не менее чем на 10% от исходной величины, а меньшие ее значения либо вазоконстрикцию принято считать патологической реакцией. В нашем исследовании только у 13 (19,1%) больных стабильной стенокардией и 3 (5,6%) пациентов, перенесших ИМпСТ на фоне ХОБЛ, реакция ЭЗВД была классифицирована как нормальная ( $p = 0,053$ ). В 3-й группе нормальная реакция на пробу с реактивной гиперемией отмечена у 20 (37,7%) пациентов, в 4-й группе – у 11 (21,6%) ( $p = 0,112$ ).

В 55 случаях (80,9%) у больных стабильной стенокардией и 51 пациента (94,4%), перенесшего ИМпСТ на фоне ХОБЛ, реакция ЭЗВД была определена как патологическая, которая включала недостаточную вазодилатацию (менее 10% или отсутствие вазодилатации) или извращенную реакцию сосудистого русла в виде констрикции плечевой артерии в ответ на увеличение скорости потока крови. В группах сравнения у пациентов без сопутствующих заболеваний патологические реакции встречались реже, чем на фоне ХОБЛ, и отмечены у 33 (62,3%) больных стабильной стенокардией ( $p = 0,038$ ) и 40 (78,4%) больных ИМпСТ ( $p = 0,034$ ).

При анализе структуры патологических поток-индуцированных реакций, зарегистрированных в ходе манжеточной пробы по D.S. Celermajer с соавт., отмечено, что у пациентов 2-й группы в 16 случаях (31,4%) наблюдалась вазоконстрикция, в 35 случаях (68,6%) – недостаточная вазодилатация. При стабильной стенокардии на фоне ХОБЛ реакция в виде вазоконстрикции наблюдалась статистически значимо реже – у 5 (9,1%) пациентов ( $p = 0,008$ ), в то время как недостаточная вазодилатация регистрировалась у 50 (90,9%) пациентов 1-й группы. При этом у мужчин, перенесших ИМпСТ на фоне ХОБЛ, уже в условиях покоя были обнаружены более низкие величины кровотока в плечевой артерии, чем у больных 1, 3 и 4-й групп (табл. 1).

Следует отметить, что вазоконстрикторные реакции у пациентов 4-й группы наблюдались реже ( $p = 0,029$ ), чем у больных 2-й группы, и зарегистрированы у 4 (10,0%) больных. При стабильной стенокардии вазоконстрикция на пробу с реактивной гиперемией отмечена в 4 случаях (12,1%), как и при сочетании стенокардии с ХОБЛ ( $p = 0,928$ ).

Таблица 1

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
$D_a$ , brachialis, см	0,51 ± 0,04*	0,61 ± 0,05 <sup>#</sup>	0,47 ± 0,03	0,55 ± 0,05 <sup>^</sup>
$\Delta D$ , %	5,86 ± 0,34*	4,83 ± 0,41 <sup>#</sup>	6,62 ± 0,24	5,98 ± 0,43 <sup>^</sup>
$V_{ps}$ , см/с	59,1 ± 3,6*	41,1 ± 9,2 <sup>#</sup>	64,8 ± 3,9	46,4 ± 10,2 <sup>^</sup>
$\Delta V_{ps}$ , %	91,9 ± 5,1*	106,3 ± 7,8 <sup>#</sup>	86,7 ± 5,2	101,3 ± 8,7 <sup>^</sup>
$V_{ed}$ , см/с	4,96 ± 0,59*	3,89 ± 0,47 <sup>#</sup>	5,82 ± 0,61	4,84 ± 0,32 <sup>^</sup>
$\Delta V_{ed}$ , %	24,2 ± 8,6*	13,2 ± 5,4 <sup>#</sup>	31,1 ± 5,4	15,8 ± 7,2 <sup>^</sup>
$V_{vol}$ , мл/мин	104,2 ± 7,8*	168,4 ± 14,8 <sup>#</sup>	98,2 ± 47	149,9 ± 1,3 <sup>^</sup>
$\Delta V_{vol}$ , %	427 ± 56*	398 ± 64 <sup>#</sup>	481 ± 33	418 ± 31 <sup>^</sup>
$S/D$ , усл. ед.	16,6 ± 2,6*	11,2 ± 1,6 <sup>#</sup>	18,9 ± 1,7	12,9 ± 1,3 <sup>^</sup>
$\Delta S/D$ , %	65,3 ± 11,3*	19,2 ± 7,3 <sup>#</sup>	57,7 ± 10,3	22,1 ± 6,1 <sup>^</sup>
$PI$ , усл. ед.	4,08 ± 0,12*	3,86 ± 0,52 <sup>#</sup>	4,81 ± 0,17	4,01 ± 0,21 <sup>^</sup>
$\Delta PI$ , %	5,86 ± 2,79*	1,27 ± 0,51 <sup>#</sup>	6,64 ± 2,79	2,06 ± 0,36 <sup>^</sup>
$RI$ , усл. ед.	0,91 ± 0,03*	0,99 ± 0,01 <sup>#</sup>	0,87 ± 0,02	0,94 ± 0,02 <sup>^</sup>
$\Delta RI$ , %	2,12 ± 1,06*	1,98 ± 0,72	2,34 ± 1,08	2,04 ± 0,64

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: статистическая значимость ( $p < 0,017$ ) различий со значением показателя: \* – в 3-й группе, ^ – во 2-й группе, # – в 1-й группе.

При межгрупповом анализе результатов манжеточной пробы по D.S. Celermajer с соавт. нами установлено, что у больных ИмпСТ, ассоциированной с ХОБЛ, наблюдалась большая степень депрессии функционального сосудистого резерва, нарушений показателей тонуса и эластичности плечевой артерии, а также меньшая степень прироста объемных параметров кровотока, чем у пациентов 1-й и 4-й групп (см. табл. 1). Очевидно, что статистически значимо более высокие значения прироста линейной скорости кровотока  $\Delta V_{ps}$  у больных, перенесших ИмпСТ на фоне ХОБЛ, были обусловлены недостаточной поток-индуцированной вазодилатацией на фоне сосудистой ригидности ( $\Delta PI$ ,  $\Delta RI$ ).

При сочетании стабильной стенокардии и ХОБЛ у пациентов выявлено более выраженное снижение дилатации плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией, чем в группе лиц со стабильно хроническим течением ИБС без сопутствующей патологии. Это свидетельствует о том, что в условиях хронической гипоксии при сочетании как острых, так и хронических форм ИБС с ХОБЛ эндотелиальная дисфункция выражена в большей степени, чем при ИБС без сопутствующей патологии.

Оценка ЭНЗВД проведена с применением нитроглицерина, который, являясь экзогенным оксидом азота, действует непосредственно на мышечный слой сосудистой стенки. Нормальной ответной реакцией гладкомышечных сосудистых клеток на эндотелийнезависимый вазодилатор нитроглицерин считается увеличение диаметра плечевой артерии более чем на 15%. Нитроглицерин-индуцированная ЭНЗВД в обеих группах больных ИБС с сочетанием ХОБЛ, была менее выражена, чем в группах сравнения. Следует отметить, что прирост

диаметра плечевой артерии в группе больных стабильной стенокардией был статистически значимо выше чем, у пациентов, перенесших ИмпСТ (табл. 2).

Таблица 2

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
$\Delta D$ , %	13,9 ± 1,4*	11,3 ± 1,2 <sup>#</sup>	15,1 ± 0,8	12,9 ± 1,1 <sup>^</sup>
$\Delta V_{ps}$ , %	12,4 ± 4,2*	17,3 ± 5,1 <sup>#</sup>	10,2 ± 3,4	15,4 ± 4,4 <sup>^</sup>
$\Delta V_{ed}$ , %	-22,5 ± 7,2*	-15,9 ± 7,2 <sup>#</sup>	-26,1 ± 5,7	-17,4 ± 5,2 <sup>^</sup>
$\Delta V_{vol}$ , %	41,5 ± 7,7*	36,5 ± 5,7 <sup>#</sup>	44,8 ± 5,2	38,3 ± 1,3 <sup>^</sup>
$\Delta S/D$ , %	34,4 ± 7,4*	36,9 ± 8,6 <sup>#</sup>	37,8 ± 5,4	38,5 ± 6,5 <sup>^</sup>
$\Delta PI$ , %	4,81 ± 0,74*	2,82 ± 0,44 <sup>#</sup>	4,54 ± 0,72	3,01 ± 0,57 <sup>^</sup>
$\Delta RI$ , %	3,82 ± 0,62*	3,16 ± 0,62 <sup>#</sup>	5,04 ± 0,76	3,56 ± 0,64 <sup>^</sup>

При анализе динамики ЭНЗВД установлено, что у всех больных ИБС на фоне ХОБЛ наблюдалась отсроченная реакция на препарат с максимумом расширения артерии на 5-й мин от момента приема нитроглицерина. При индивидуальном анализе результатов пробы с нитроглицерином было установлено, что ЭНЗВД менее 15% наблюдалась у 24 (35,3%) пациентов с сочетанием стабильной стенокардии и ХОБЛ и у 36 (66,7%) пациентов, перенесших ИмпСТ на фоне ХОБЛ ( $p = 0,001$ ). Полученные результаты согласуются с проведенными нами ранее исследованиями, где у больных ИБС нитроглицерин на пике пробы вызывал статистически значимо более слабое расширение сосудов, чем у здоровых лиц, и показывают, что при наличии хронической гипоксии, обусловленной ХОБЛ, эта тенденция сохраняется [18]. Следует отметить большую выраженность гемодинамических сдвигов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, развивающейся на Севере [19, 20].

При сравнении средних значений ЭНЗВД было выявлено, что больные ИБС, перенесшие ИмпСТ на фоне ХОБЛ, имели более низкие значения прироста диаметра плечевой артерии при пробе с нитроглицерином, чем больные без сопутствующих заболеваний. Такая же тенденция, но выраженная в меньшей степени, отмечена и при сочетании стабильной стенокардии с ХОБЛ по отношению к показателям ЭНЗВД у пациентов с хроническим течением ИБС без сопутствующей патологии. По-видимому, это связано с более глубокими органическими изменениями сосудистой стенки у пациентов с сочетанием ИБС и ХОБЛ, чем у больных с изолированной ИБС.

Как известно, поток-индуцированная вазодилатация при проведении пробы D.S. Celermajer с соавт. определяется двумя взаимосвязанными параметрами – степенью изменения скорости кровотока и диаметра изучаемой артерии. Для того чтобы оценить сразу оба

показателя было введено понятие чувствительности артерии к напряжению сдвига на эндотелии. Поскольку напряжение сдвига пропорционально произведению кровотока на вязкость крови, повышение вязкости крови либо кровотока должно, увеличивая напряжение сдвига, вызывать расширение артерий. Используя формулу, предложенную О.В. Ивановой с соавт. [17], был проведен расчет напряжения сдвига на эндотелии  $\tau$  и чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига  $K$ . Последний показатель определяет, насколько идеальна регуляция диаметра артерии при изменении напряжения сдвига. В нашем исследовании в первые секунды после прекращения компрессии напряжения сдвига на эндотелии у пациентов 1-й и 2-й групп было статистически значимо выше, чем соответственно у больных 3-й и 4-й групп (табл. 3).

Таблица 3

Напряжение сдвига на эндотелии и чувствительность к напряжению сдвига ( $M \pm SD$ )				
Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
$\tau$ , дин/см <sup>2</sup>	67,5 ± 7,4*	69,2 ± 6,4	52,4 ± 8,2	56,8 ± 6,7
$K$ , усл. ед.	0,034 ± ± 0,007*	0,029 ± ± 0,008	0,052 ± ± 0,009	0,044 ± ± 0,009

Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига  $K$ , обусловленному увеличенным потоком крови, у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ, была статистически значимо ниже, независимо от клинической формы ИБС. Это, очевидно, свидетельствует о том, что при органических атеросклеротических изменениях сосудов у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ известный вазодилатирующий эффект хронической гипоксии нивелируется. Можно также предположить, что одной из причин снижения вазорегулирующей функции эндотелия является увеличение вязкости крови, сопровождающее хронический бронхообструктивный синдром, вследствие повышения гематокрита.

## Выводы

1. Эндотелиальная дисфункция у больных острыми и хроническим формами ИБС в сочетании с ХОБЛ более выражена, чем при изолированной ИБС.

2. Депрессия функционального сосудистого резерва у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, должна учитываться при проведении индивидуализированной терапии пациентов с обозначенной синтропией заболеваний.

## Литература

1. *Celermajer D.S.* Endothelial function: does it matter? Is it reversible? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. V. 30, № 2. P. 325–333.
2. *Park K.H., Park W.J.* Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic ap-

- proaches // *J. Korean Med. Sci.* 2015. V. 30, № 9. P. 1213–1225.
3. *Bertoluci M.C., Cé G.V., da Silva A.M., Wainstein M.V., Boff W., Piñales M.* Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes // *World J. Diabetes.* 2015. V. 6, № 5. P. 679–692.
4. *Мельникова Ю.С., Макарова Т.П.* Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // *Казан. мед. журнал.* 2015. Т. 96, № 4. С. 659–665.
5. *Иванов С.Н., Старовойтова Е.А., Огородова Л.М., Волкова Т.Г.* Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии // *Сиб. мед. журн. (Томск).* 2007. Т. 22, № 1. С. 99–104.
6. *Иванов С.Н., Старовойтова Е.А., Огородова Л.М., Куликов Е.С.* Роль функционального состояния эндотелия в формировании легочной гипертензии у детей // *Вопросы современной педиатрии.* 2008. Т. 7, № 1. С. 91–95.
7. *Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Огородова Л.М., Серебров В.Ю., Камалтынова Е.М., Кобякова О.С., Сальников А.В.* Роль эндогенного оксида азота в регуляции атопического воспаления при бронхиальной астме у детей // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2001. № S1. С. 57–59.
8. *Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.* Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология.* 2013. № 3. С. 36–40.
9. *Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.* Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: что первично? // *Пульмонология.* 2011. № 6. С. 73–79.
10. *Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.* Роль дисфункции эндотелия и ригидности артерий в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // *Терапевт. архив.* 2012. Т. 84, № 3. С. 74–80.
11. *Кароли Н.А., Ребров А.П., Юдакова Ю.Н.* Дисфункция эндотелия сосудов у больных хроническими обструктивными болезнями легких // *Проблемы туберкулеза и болезни легких.* 2004. № 4. С. 25–28.
12. *Vukic D.A., Ruzic A., Samarzija M., Badovinac S., Kebler T., Jakopovic M.* Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease // *Med. Hypotheses.* 2015. V. 84, № 2. P. 155–158.
13. *Campos G., Pavašini R., Malaga M., Mascetti S., Bisaglia S., Cecconi C., Papi A., Contoli M.* Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2015. V. 29, № 2. P. 147–157.
14. *Кардиология: национальное руководство / Всероссийское научное общество кардиологов (М.); ред. Ю.Н. Беленков, Р.Г. Оганов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1232 с.*
15. *Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2014. 92 с.*
16. *Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* 1992. V. 340. P. 1111–1115.
17. *Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Кафнов Ю.А.* Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на

эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией // Кардиология. 1998. № 3. С. 37–42.

18. *Попова М.А., Терентьева Н.Н.* Сравнительная эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента спираприла, фозиноприла и эналаприла в комплексной терапии больных с сочетанием ишемической болезни сердца, хронических обструктивных бо-

лезней легких и артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. Т. 5, № 3. С. 32–38.

19. *Попова М.А.* Инфаркт миокарда на Севере: патогенез, клиника, диагностика, лечение. Сургут: изд-во СурГПИ, 2003. 180 с.

20. *Попова М.А., Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Катюхин В.Н.* Диастолическая дисфункция сердца на Севере. Сургут: Изд-во СурГУ, 2003. 93 с.

Поступила в редакцию 01.10.2015 г.

Утверждена к печати 13.11.2015 г.

*Попова Марина Алексеевна* – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Сургутского государственного университета (г. Сургут).

*Терентьева Надежда Николаевна* (✉) – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии Сургутского государственного университета (г. Сургут).

*Долгополова Диана Анатольевна* – преподаватель кафедры госпитальной терапии Сургутского государственного университета (г. Сургут).

*Маренина Татьяна Валерьевна* – ст. преподаватель кафедры госпитальной терапии Сургутского государственного университета (г. Сургут).

✉ *Терентьева Надежда Николаевна*, тел. 8 (3462) 52-73-72; e-mail: nadyater@mail.ru

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN STABLE ANGINA AND MYOCARDIAL INFARCTION COMBINED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**Popova M.A., Terentyeva N.N., Dolgopolova D.A., Marenina T.V.**

*Surgut State University, Surgut, Russian Federation*

### ABSTRACT

The research objective is to determine the state of endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation in patients with coronary heart disease (CHD) associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Material and methods.** In the cross-sectional study included 122 patients with CHD associated with COPD: 68 people of them are patients with stable angina without acute coronary events in history and 54 patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). Comparison group comprised 53 patients with stable angina and 51 patients after STEMI without concomitant COPD. Patients were included if they met the following inclusion criteria: male, age <60 years, verified forms of CHD (stable angina, STEMI), documented with COPD without exacerbation and forced expiratory volume in 1 second > 30% in the groups with CHD and COPD. Arterial endothelial function was tested with high-resolution ultrasonography: brachial artery diameter was measured at rest, after flow increase (which causes endothelium-dependent dilatation), and after administration of sublingual nitroglycerin (an endothelium-independent dilator).

**Results.** We found that endothelial dysfunction in patients with acute and chronic forms of CHD in combination with COPD are more pronounced than in isolated CHD.

**Conclusion.** Expressed depression functional vascular reserve in patients with CHD associated with COPD, should be taken into account when conducting individualized therapy of these patients.

**KEY WORDS:** coronary heart disease, myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, endothelium-dependent vasodilatation, endothelial dysfunction.

*Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 68–74*

References

1. Celermajer D.S. Endothelial function: does it metter? Is it reversible? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, vol. 30, no. 2, pp. 325–333.
2. Park K.H., Park W.J. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *J. Korean Med. Sci.*, 2015, vol. 30, no. 9, pp. 1213–1225.
3. Bertoluci M.C., Cé G.V., da Silva A.M., Wainstein M.V., Boff W., Puñales M. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes. *World J. Diabetes.*, 2015, vol. 6, no. 5, pp. 679–692.
4. Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Jendotelial'naja disfunkcija kak central'noe zveno patogenezu hronicheskikh boleznij [Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal – Kazan Medical Journal*, 2015, vol. 96, no. 4, pp. 659–665 (in Russian).
5. Ivanov S.N., Starovoytova Ye.A., Ogorodova L.M., Volkova T.G. Rol' jendotelial'noj disfunkcii v geneze serdechno-sosudistoj patologii [Role of endothelial dysfunction in the genesis of cardiovascular pathology]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) – Siberian Medical Journal*, 2007, vol. 22, no. 1, pp. 99–104 (in Russian).
6. Ivanov S.N., Starovoytova Ye.A., Ogorodova L.M., Kulikov E.S. Rol' funkcional'nogo sostojanija jendotelija v formirovanii legochnoj gipertenzii u detej [The role of endothelium functional status in pulmonary hypertension development among children]. *Voprosy sovremennoi pediatrii – Current Pediatrics*, 2008, vol. 7, no. 1, pp. 91–95 (in Russian).
7. Petrovsky F.I., Petrovskaya Yu.A., Ogorodova L.M., Serebrov V.Yu., Kamaltynova Ye.M., Kobyakova O.S., Sal'nikov A.V. Rol' jendogenogo oksida azota v reguljacii atopicheskogo vospalenija pri bronhial'noj astme u detej [Role of endogenous nitric oxide in the regulation of inflammation in atopic bronchial asthma among children]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2001, no. S1, pp. 57–59 (in Russian).
8. Makarova M.A., Avdeyev S.N., Chuchalin A.G. Gipoksemija kak potencial'nyj faktor razvitiya jendotelial'noj disfunkcii i arterial'noj rigidnosti u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj boleznju legkih [Hypoxemia as a potential factor in the development of endothelial dysfunction and arterial rigidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya – Pulmonology*, 2013, no. 3, pp. 36–40 (in Russian).
9. Makarova M.A., Avdeyev S.N., Chuchalin A.G. Arterial'naja rigidnost' i jendotelial'naja disfunkcija u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoj boleznju legkih: chto pervichno? [Arterial rigidity and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: which comes first?]. *Pul'monologiya – Pulmonology*, 2011, no. 6, pp. 73–79 (in Russian).
10. Makarova M.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Rol' disfunkcii jendotelija i rigidnosti arterij v patogeneze hronicheskoy obstruktivnoj boleznii legkih [The role of endothelial dysfunction and arterial rigidity in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskij arkhiv – Therapeutic Archive*, 2012, vol. 84, no. 3, pp. 74–80 (in Russian).
11. Karoli N.A., Rebrov A.P., Yudakova Yu.N. Disfunkcija jendotelija sosudov u bol'nyh hronicheskimi obstruktivnymi boleznjami legkih [Dysfunction of vascular endothelium in patients with chronic obstructive lung diseases]. *Problemy tuberkuleza i boleznij legkih – Problems of tuberculosis and lung diseases*, 2004, no. 4, pp. 25–28 (in Russian).
12. Vukic D.A., Ruzic A., Samarzija M., Badovinac S., Kehler T., Jakopovic M. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Med. Hypotheses.*, 2015, vol. 84, no. 2, pp. 155–158.
13. Campo G., Pavasini R., Malagù M., Mascetti S., Biscaglia S., Ceconi C., Papi A., Contoli M. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2015, vol. 29, no. 2, pp. 147–157.
14. *Cardiology: the national guide*. Yu.N. Belenkov, R.G. Oganov eds. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007. 1232 p. (in Russian).
15. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2014). Per s angl. pod red. A.S. Belevskogo. Moscow, Rossijskoe respiratornoe obshhestvo Publ., 2014. 92 p. (in Russian).
16. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.*, 1992, vol. 340, pp. 1111–1115.
17. Ivanova O.V., Rogoza A.N., Balahonova T.V., Soboleva G.N., At'kov O.Ju., Karpov Ju.A. Opredelenie chuvstvitel'nosti plechevoj arterii k naprjazheniju sdviga na jendotelii kak metod ocenki sostojanija jendotelijzavisimoj vazodilatacii s pomoshhju ul'trazvuka vysokogo razreshenija u bol'nyh s arterial'noj gipertoniej [Determination of the sensitivity of the brachial artery to shear stress on the endothelium as a method of assessing the state of endothelium-dependent vasodilation by ultrasound of high resolution in patients with arterial hypertension]. *Kardiologija – Cardiology*, 1998, no. 3, pp. 37–42 (in Russian).
18. Popova M.A., Terentyeva N.N. Sravnitel'naja jeffektivnost' inhibitorov angiotenzin-prevrashhajushhego fermenta spiraprila, fozinoprila i jenalaprila v kompleksnoj terapii bol'nyh s sochetaniem ishemicheskoy boleznii serdca, hronicheskikh obstruktivnyh boleznij legkih i arterial'noj gipertenzii [Comparative effectiveness of ACE inhibitors spirapril, fosinopril, and enalapril in complex therapy of patients with coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, and arterial hypertension]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2006, vol. 5, no. 3, pp. 32–38 (in Russian).
19. Popova M.A. *Infarkt miokarda na Severe: patogeneza, klinika, diagnostika, lechenie* [Myocardial infarction in the North: pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment]. Surgut, SurGU Publ., 2003. 180 p. (in Russian).
20. Popova M.A., Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Katyukhin V.N. *Diastolicheskaja disfunkcija serdca na Severe* [Diastolic dysfunction of the heart in the North]. Surgut, SurGU Publ., 2003. 93 p. (in Russian).

Popova Marina A., Surgut State University, Surgut, Russian Federation.

Terentyeva Nadezhda N. (✉), Surgut State University, Surgut, Russian Federation.

Dolgoполова Diana A., Surgut State University, Surgut, Russian Federation.

Marениna Tatyana V., Surgut State University, Surgut, Russian Federation.

✉ Terentyeva Nadezhda N., Ph. +7 (3462) 52-73-72; e-mail: nadyater@mail.ru